

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
und Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Valentin)

SERUM- UND KNOCHENFLUORID- KONZENTRATIONEN BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Walter Müller
aus Nürnberg

1985

Aus dem Institut für Arbeits- und Sozial-Medizin
und Poliklinik für Berufskrankheiten
der Universität Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Professor Dr. med. H. Valentin)

SERUM- UND KNOCHENFLUORID- KONZENTRATIONEN BEI NIERENINSUFFIZIENTEN PATIENTEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Walter Müller
aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Universität
Erlangen - Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf

Referent: Prof. Dr. H. Valentin

Tag der mündlichen Prüfung: 23.07.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG	1
1.1 Vorkommen	1
1.2 Pharmakokinetik	2
2. PROBLEMSTELLUNG	4
3. KOLLEKTIV UND METHODIK	6
3.1 Kollektiv	6
3.2 Methodik	6
3.2.1 Fluorid-Bestimmung im Serum	7
3.2.2 Fluorid-Bestimmung im Knochen	8
3.2.3 Fluorid-Bestimmung in der Dialyseflüssigkeit	9
3.2.4 Datenverarbeitung	10
4. ERGEBNISSE	11
4.1 Darstellung der einzelnen Meßwerte	11
4.2 Mediane und Vertrauensbereiche beim gesamten Untersuchungskollektiv	11
4.3 Untersuchung der Dialyseflüssigkeit	12
4.4 Korrelationsanalysen	12
4.4.1 Korrelation Alter versus Fluorid im Serum	12
4.4.2 Korrelation Alter versus Fluorid im Knochen	12
4.4.3 Korrelation Serumkreatinin versus Fluorid im Serum	12
4.4.4 Korrelation Serumkreatinin versus Fluorid im Knochen	13
5. DISKUSSION	14
5.1 Vergleich der Ergebnisse bei Patienten des Unter- suchungskollektives mit Normalwerten gesunder Personen	14
5.2 Vergleich der Ergebnisse bei Patienten mit und ohne Dialyse	16

	Seite
6. ZUSAMMENFASSUNG UND BEANTWORTUNG DER ZIELFRAGEN	18
7. TABELLEN	19
8. ABBILDUNGEN	25
9. LITERATURVERZEICHNIS	43

1. EINLEITUNG

1.1 Vorkommen

Fluor kommt wegen seiner chemischen Reaktionsfähigkeit in der Natur nur in Form seiner Verbindungen vor. Es ist ein ubiquitäres Element, das an dreizehnter Stelle der Häufigkeit der Elemente in der Erdkruste steht. Die Konzentrationen in der Luft reichen in der Bundesrepublik Deutschland von $0,01 \cdot 10^{-3} \text{ mg F}^{-}/\text{m}^3$ in ländlichen Gebieten bis zu $15 \cdot 10^{-3} \text{ mg F}^{-}/\text{m}^3$ in Industriegebieten. Die Konzentrationen in Regenwasser umfassen einen Bereich von $0,13 \text{ mg F}^{-}/\text{l}$ in ländlichen Gebieten bis zu $14,1 \text{ mg F}^{-}/\text{l}$ in Industriegebieten (Zit. bei LENAERTS, 1979). Fluorid wird überwiegend industriell, vor allem durch Aluminiumhütten, in die Atmosphäre emittiert.

Die tägliche Fluoridaufnahme in der Bundesrepublik Deutschland liegt zwischen 0,35 und 0,67 mg/Tag, wobei als Quelle vor allem Nahrungsmittel, hier in erster Linie Tee, Fisch und Gemüse in Frage kommen. Letzteres wird sowohl durch Staubablagerungen als auch durch den seit Einführung der Kunstdüngung stark in seinem Fluoridanteil angestiegenen Ackerboden belastet (Zit. bei LENAERTS, 1979). Mineralwässer in Deutschland enthalten zum Teil erhebliche Fluoridkonzentrationen bis hin zu $3 \text{ mg F}^{-}/\text{l}$. Die Komponente der Fluoridaufnahme durch Inhalation kann im allgemeinen vernachlässigt werden (OELSCHLÄGER, 1983). Sie ist nur bei beruflich exponierten Personen relevant (ZOBER et al., 1977; IRLWECK et al., 1979).

Die Zufuhr über Medikamente (Anästhetika, fluorierte Steroide, Treibmittel bei Dosieraerosolen) spielt nur in Einzelfällen eine Rolle. Ein Sonderfall ist hierbei die ständige Aufnahme von Natriumfluorid (z.B. Ossin[®]) zur Therapie der Osteoporose.



1.2 Pharmakokinetik

Oral zugeführtes Fluorid wird enteral durch Diffusion resorbiert, ein spezieller Transportmechanismus besteht nicht. Der Anteil des resorbierten Fluorids beträgt - abhängig von seiner Bindungsform - ca. 35 bis 95%. Die Resorption wird von anderen Ionen, z.B. Aluminium oder Bor beeinflusst. Nicht resorbiertes Fluorid wird mit den Faeces wieder ausgeschieden. Inhalativ zugeführtes Fluorid wird schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Die Kinetik des resorbierten Anteils ist recht gut untersucht. Je nach Autor werden 50 bis 80% des aufgenommenen Fluorids innerhalb 2 bis 6 Stunden durch den Urin wieder ausgeschieden, der Rest in den Knochen eingebaut (ADLER et al., 1970). Nach neueren Arbeiten (SCHIFFL und BINSWANGER, 1982) erfolgt die Ausscheidung durch Filtration und tubuläre Rückresorption, ohne daß ein aktiver Transportmechanismus bekannt wäre.

Zum Einbau von Fluorid in den Knochen werden im Hydroxylapatit Hydroxylgruppen durch Fluoridionen ausgetauscht. Wann dabei eine Sättigung erreicht wird, ist bisher unbekannt. Durch Osteoklastentätigkeit wird im Rahmen des normalen Knochenumbaus Fluorid auch wieder freigesetzt. Danach wäre zu erwarten, daß im höheren Alter bei Überwiegen der Osteoklastentätigkeit mehr Fluorid im Urin ausgeschieden wird als in der Kindheit. Entsprechende Verhältnisse konnten jedoch nicht nachgewiesen werden (BAUMBACH, 1981).

Akut toxische Reaktionen scheinen bereits bei einer oralen Dosis von 1 g Fluorid einzutreten. Die letale Dosis beim Menschen liegt zwischen 5 und 15 g (Zit. bei MÜNZENBERG und KARZEL, 1983). Das klinische Bild beherrschen dabei tetanische Kontraktionen, für die eine Hypokalziämie durch Bindung und Ein-

lagerung des freien Serumkalziums in die Knochensubstanz durch das Fluorid verantwortlich gemacht wird (ABUKURAH et al., 1972). Es kommt außerdem durch die Reizwirkung der im Magen freigesetzten Flußsäure zu gastrointestinalen Beschwerden wie Erbrechen und Durchfällen mit Elektrolyt- und Wasserverlust. Durch Blockierung wichtiger Enzyme - hier vor allem die Glukose-6-phosphatdehydrogenase - kann eine weitgehend therapierefraktäre Hyperglykämie entstehen. Bei chronisch erhöhter Aufnahme (5 bis 20 mg F^- /Tag über Jahre) kann es zum Krankheitsbild der Fluorose kommen, die von Knochen- und Zahnveränderungen im Sinne einer Osteosklerose - selten auch Osteoporose - gekennzeichnet ist. Eine Dentalfluorose kann sich nur in der Kindheit entwickeln.

2. PROBLEMSTELLUNG

Wie im Vorhergehenden erläutert, ist der Haupteliminationsweg für Fluorid die Ausscheidung über die Niere. Ist die Nierenfunktion gestört, erkennbar an der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate oder, in der Praxis, an der Einschränkung der endogenen Kreatinin-Clearance, sollte auch eine veränderte Kinetik im Sinne vermehrter Deposition erwartet werden, die sich in erhöhtem Fluoridgehalt von Serum bzw. Knochen ausdrücken könnte.

Dies scheint deshalb möglich, weil die Fluorid-Clearance nie höher als die Kreatinin-Clearance ist (HOSKING und CHAMBERLAIN, 1972) und damit bei erniedrigter Kreatinin-Clearance auch vermehrt Fluorid zurückgehalten werden sollte. PARSONS, 1975 fand allerdings, daß bei täglicher Aufnahme von $1 \pm 0,36$ mg Fluorid diese Menge auch bei einer Einschränkung der Kreatinin-Clearance bis 16 ml/min noch zu 90% ausgeschieden werden kann.

Bezüglich des Fluoridgehaltes im Knochen könnte durch einen konstant höheren Plasmaspiegel von Fluorid bei Niereninsuffizienten - geht man vom Fließgleichgewicht zwischen Knochenabbau und Knochenaufbau aus - ein erhöhter Fluoridgehalt im Knochen resultieren. Zudem ist durch eine chronische Niereninsuffizienz auch der Kalzium- und Phosphatstoffwechsel gestört; es kommt dabei sowohl zur Osteomalazie als auch zur Osteosklerose (SIEGENTHALER, 1982). Bei Patienten, die hämodialysiert werden, finden sich in 20 bis 90% Osteopathien, wobei hier Osteomalazie und Osteoporose im Vordergrund stehen (KUHLENCORDT und RINGE, 1978). Insgesamt können hierdurch zusätzlich Veränderungen des Knochenfluoridgehaltes resultieren.

Ausgehend von dieser Problematik sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragen geklärt werden:

1. Haben niereninsuffiziente Patienten gegenüber Gesunden veränderte Serum- und Knochenfluoridspiegel?
2. Unterscheiden sich dialysierte von nicht dialysierten niereninsuffizienten Patienten bezüglich des Fluoridgehaltes von Serum und Knochen?

3. KOLLEKTIV UND METHODIK

3.1 Kollektiv

Untersucht wurde Material von Patienten mit eingeschränkter Kreatinin-Clearance, die in der 4. Medizinischen Klinik der Krankenanstalten Nürnberg (Leitung Prof. Dr. Gessler) ambulant betreut werden. Der Wohnort der Patienten lag in Nordbayern mit Schwerpunkt im Großraum Nürnberg, entsprechend dem Einzugsbereich der 4. Medizinischen Klinik. Bei den Probanden handelt es sich um 77 Frauen im Alter von 17 bis 73 Jahren und 84 Männer im Alter von 18 bis 69 Jahren, insgesamt also um 161 Personen zwischen 17 und 73 Jahren. Für das Gesamtkollektiv beträgt der Altersmedian 46 Jahre, der zentrale 66%-Bereich 33 bis 67 Jahre.

In der Folge wird nur noch vom Gesamtkollektiv die Rede sein, da eine Überprüfung der Daten ergab, daß zwischen den Geschlechtern keine bedeutsamen Unterschiede bezüglich der biologischen Konzentration an Fluorid vorliegen. Bereits aus physiologischen bzw. pathophysiologischen Erwägungen sind derartige Unterschiede bezüglich der Fluoridkonzentration zwischen Männern und Frauen nicht zu erwarten. Auch fehlen entsprechende Literaturhinweise über geschlechtsspezifische Fluoridspiegel (ADLER et al., 1970).

3.2 Methodik

Im Rahmen einer klinischen Studie über Aluminiumspiegel in biologischem Material wurden von Juni 1976 bis Mai 1977 Serum- und Knochenproben bei 161 Patienten gewonnen. Das Material kam dann anteilmäßig in dieser Arbeit zur Untersuchung. Alle Proben sind nach Entnahme tiefgefroren worden. Jeweils ca. 5 ml Serum sowie Knochenstanzen (Entnahmestelle spina iliaca superior anterior) standen zur

Analyse zur Verfügung. Das Aschegewicht betrug zwischen 0,5 und 11,2 mg. Frischgewichte wurden wegen möglicher Gewichtsverfälschung durch Auftauen nicht festgelegt.

Zur Bestimmung der Fluoridkonzentrationen im Serum, Knochen sowie in der Dialyseflüssigkeit fanden die Methoden für Fluorid nach ZOBEL et al., 1978 Verwendung.

3.2.1 Fluorid-Bestimmung im Serum

Angewendet wird die Bestimmung mittels Known-Addition, Slope-by-Dilution unter Verwendung einer ionenselektiven Einstabmeßkette (Fa. ORION, Küsnacht). Die Messung erfolgt bei genau eingestelltem pH-Wert, konstanter Ionenstärke und Anwesenheit von Substanzen, die stabile Fluorokomplexe, z.B. mit Titan oder Aluminium, dekomplexieren können (TISAB-Puffer). Die Nachweisgrenze beträgt dabei $0,01 \mu\text{g F}^-/\text{ml Serum}$, die relative Standardabweichung 4,6%, die Richtigkeit 83 bis 95%.

Die Anwendung dieser Methode ist notwendig, weil die ionenselektive Elektrode in den sehr niedrigen Konzentrationsbereichen, wie sie im Serum vorliegen, nicht mehr linear arbeitet (FUCHS et al., 1975).

Zur Messung werden 0,1 ml konzentrierte TISAB-Lösung und 1,9 ml Serum in ein Probenröhrchen pipettiert und auf 25°C unter Rühren thermostatiert.

In die Lösung wird die meßbereite Einstabkette bis knapp unter die Flüssigkeitsoberfläche eingetaucht. Man rührt so lange, bis die im Millivoltmeter abzulesende Potentialdifferenz konstant ist (U_1). Die dafür benötigte Zeit ist umgekehrt proportional zur Konzentration der Probe, sie beträgt im Bereich von $0,01 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ ungefähr eine halbe Stunde.

Standardzugabe (Known-Addition): Die Elektrode wird vorsichtig herausgezogen. Man pipettiert 0,2 ml aus dem Röhrchen, welche verworfen werden, und gibt 0,2 ml Standardlösung hinzu. Nach dem Eintauchen der Meßkette wird erneut gerührt bis die Potentialdifferenz konstant ist (U_2).

Verdünnung (Slope-by-Dilution): Man pipettiert zur Lösung 2 ml 5%-ige TISAB-Lösung und wiederholt den Meßvorgang. Daraus resultiert U_3 .

Der Meßwert U_1 kann mit der Nullpunkteinstellung des Millivoltmeters frei gewählt werden, da bei der Berechnung nur die Differenzen der Meßwerte, nicht jedoch die absoluten Größen eingehen.

Die Berechnung der Fluoridkonzentration der Serumprobe erfolgt nach der Gleichung:

$$C_P = 1,052 \frac{C_{st} \cdot V_{st}}{V_P(10^b - 1) + V_{st}} ; \text{ wobei gilt: } b = \frac{U_1 - U_2}{U_3 - U_2} \cdot \lg 2$$

Dabei bedeutet:

C_P Fluorid-Konzentration der Serumprobe in $\mu\text{g/ml}$

C_{st} Fluorid-Konzentration in der zugesetzten Standardlösung in $\mu\text{g/ml}$

V_P Volumen im Proberöhrchen in ml

V_{st} zugesetztes Volumen der Standardlösung in ml

$U_1 - U_3$ gemessene Potentialdifferenzen in mV

3.2.2 Fluorid-Bestimmung im Knochen

Es handelt sich um eine potentiometrische Bestimmung von anorganischem Fluorid mittels ionenselektiver Elektrode. Die Messung der Fluoridkonzentration erfolgt bei definiertem pH, konstanter Ionenstärke und Verwendung von TISAB-Puffer.

Bezugselektrode ist eine gesättigte Kalomelektrode. Als Eichlösungen dienen wäßrige Natriumfluoridlösungen, die in gleicher Weise wie die in Lösung gebrachte Knochenasche behandelt werden.

Die Nachweisgrenze dieser Methode beträgt $0,1 \mu\text{g F}^-/\text{ml}$ Lösung, die relative Standardabweichung 1,68%, die Richtigkeit 92,7%.

Die Knochenbioplate werden bei 550°C in einem bedeckten Platintiegel im Muffelofen über 15 Stunden unter Luftzutritt verascht. Die Aschegewichte errechnen sich durch Bestimmung der Gewichts Differenz der Platintiegel vor und nach Veraschung unter gleichen Bedingungen. Die Asche wird durch Zufügen von $0,1 \text{ ml } 4 \text{ n HNO}_3$ direkt im Platintiegel gelöst. Dazu wird dann $0,05 \text{ ml } 4 \text{ n NaOH}$ pipettiert und mit $0,85 \text{ ml}$ deionisiertem Wasser auf insgesamt $1,0 \text{ ml}$ aufgefüllt. Nach Zugabe von $1,0 \text{ ml}$ TISAB resultiert ein pH-Wert zwischen 5 und 6.

Aus dem Platintiegel werden dann $1,5 \text{ ml}$ in ein Prüfröhrchen abpipettiert und unter Rühren thermostatiert. Die meßbereite Elektrode wird bis knapp unter die Flüssigkeitsoberfläche gebracht und bis zur Konstanz der Anzeige des Millivoltmeters gerührt. Diese tritt im allgemeinen innerhalb von 5 bis 10 Minuten ein.

3.2.3 Fluorid-Bestimmung in der Dialyseflüssigkeit

Zu 1 ml -Proben der pH-neutralen Dialyselösungen wurde jeweils 1 ml TISAB-Lösung in das Prüfröhrchen pipettiert. Nach Thermostatierung unter Rühren wird die Elektrode eingetaucht. Nach ca. 10 Minuten bleibt die Anzeige konstant und die Konzentration kann wie oben direkt anhand der Eichkurve bestimmt werden.

3.2.4 Datenverarbeitung

Alle Datendarstellungen und Berechnungen wurden an der Großrechenanlage CYBER 845 des Regionalen Rechenzentrums der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Zur Datenbeschreibung diente ein Programmpaket, das u.a. die Berechnung von Medianen und Quantilen erlaubt sowie Histogramme erstellt. Um abzuklären, ob ggf. annähernd lineare Zusammenhänge zwischen einzelnen Größen vorliegen, wurden die Meßwerte parametrischen Korrelationsanalysen unterzogen. Ergebnisse statistischer Tests wurden dann als signifikant bezeichnet (und mit + gekennzeichnet), wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ ist.

In den graphischen Darstellungen der Regressionskurven stellen die den Kurven direkt benachbarten hyperbelartigen Linien den 95%-Vertrauensbereich dar. Randständige Linien umschließen den 95%-Erwartungsbereich. Letzterer charakterisiert die 95%-Wahrscheinlichkeit, daß weitere Messungen am entsprechenden Kollektiv in diesem Bereich liegen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Darstellung der einzelnen Meßwerte

In Tabelle 1 sind alle Werte für Alter (in Jahren), Serumkreatinin (in mg/dl), Fluoridkonzentration im Serum (in ng/ml), Fluoridkonzentration im Knochen (in µg/g Asche) sowie Dialysedauer (in Monaten) aufgelistet. In Spalte 1 findet sich die Probandenkennzahl, wobei die Kennzahl 1 weibliche, die Kennzahl 2 männliche Probanden bedeutet. Nicht dialysierte Patienten haben eine Dialysedauer 0. Zeilen mit - - - weisen aus, daß keine Serum- oder Knochenprobe zur Verfügung stand, bzw. die entsprechende Größe nicht vorlag.

4.2 Mediane und Vertrauensbereiche beim gesamten Untersuchungskollektiv

In Tabelle 2 sind die Medianwerte und Vertrauensbereiche sowie kleinste und größte Werte für Alter, Serumkreatinin, Fluorid im Serum und Fluorid im Knochen verzeichnet.

Die entsprechenden Häufigkeitsverteilungen sind in den Abbildungen 1 sowie 5 bis 7 im Histogramm dargestellt.

Tabelle 3 enthält die Medianwerte und Vertrauensbereiche sowie größte und kleinste Werte für Alter, Serumkreatinin, Fluorid im Serum und Fluorid im Knochen getrennt nach dialysierten und nicht dialysierten Probanden.

Die entsprechenden Häufigkeitsverteilungen finden sich als Histogramme in den Abbildungen 2 und 3 sowie 8 bis 13.

4.3 Untersuchung der Dialyseflüssigkeit

Bei Bestimmung der Fluoridkonzentrationen in der Dialyseflüssigkeit wurde in 4 Proben ein Fluoridgehalt unterhalb der Nachweisgrenze dieser Methode ($0,1 \mu\text{g/ml}$) ermittelt.

4.4 Korrelationsanalysen

4.4.1 Korrelation Alter versus Fluorid im Serum

Eine Korrelation der Serumfluoridwerte mit dem Alter der Patienten im Gesamtkollektiv erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang. Bei 151 Wertepaaren errechnete sich ein Korrelationskoeffizient $r = -0,050$ (-). Eine entsprechende graphische Darstellung findet sich in Abbildung 14.

4.4.2 Korrelation Alter versus Fluorid im Knochen

Auch die Korrelation der Knochenfluoridwerte mit dem Alter der Patienten im Gesamtkollektiv erbrachte keinen signifikanten Zusammenhang. Bei 139 Wertepaaren errechnete sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,060$ (-). Eine entsprechende graphische Darstellung findet sich in Abbildung 15.

4.4.3 Korrelation Serumkreatinin versus Fluorid im Serum

Die Korrelation der Serumfluoridwerte mit dem Serumkreatinin der Patienten im Gesamtkollektiv ergab keinen signifikanten Zusammenhang. Bei 146 Wertepaaren errechnete sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,065$ (-). Eine entsprechende graphische Darstellung findet sich in Abbildung 16.

4.4.4 Korrelation Serumkreatinin versus Fluorid im Knochen

Eine Korrelation der Knochenfluoridwerte mit dem Serumkreatinin der Patienten im Gesamtkollektiv erbrachte einen signifikanten Zusammenhang derart, daß mit steigendem Serumkreatininspiegel auch die Knochenfluoridwerte anstiegen. Bei 135 Wertepaaren errechnete sich ein Korrelationskoeffizient $r = 0,272 (+)$. Die graphische Darstellung zeigt Abbildung 17.

5. DISKUSSION

5.1 Vergleich der Ergebnisse bei Patienten des Untersuchungs- kollektives mit Normalwerten gesunder Personen

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Fluoridkonzentrationen im biologischen Material dargestellt.

Bezüglich der Serumfluoridspiegel werden zum Vergleich die Normalwerte herangezogen, die ZOBBER et al., 1978 bei 10 Probanden mit Herkunft aus dem gleichen Einzugsbereich wie das Untersuchungskollektiv mit der gleichen Analysenmethodik ermittelt haben. Der Wert beträgt im Mittel $16 \text{ ng F}^-/\text{ml}$. Andere Literaturangaben für Normalwerte liegen zwischen 5 und $30 \text{ ng F}^-/\text{ml}$ (SCHIFFL und BINSWANGER, 1982; PARSONS et al., 1975; EKSTRAND et al., 1981; FUCHS et al., 1975). Es zeigt sich, daß die hier untersuchten niereninsuffizienten Patienten im Mittel höhere Fluoridspiegel im Serum aufweisen als Gesunde. Die Konzentration liegt mit $33,2 \text{ ng/ml}$ ca. doppelt so hoch wie bei Gesunden aus gleichem Einzugsgebiet. Als Störfaktor könnte ein unterschiedliches Alter der untersuchten Patienten gegenüber demjenigen der Normalpersonen eine Rolle spielen. Die Altersabhängigkeit des Serumfluoridspiegels ist jedoch, wie HUSDAN et al., 1976 zeigten, nur gering; erst über 45-jährige Personen weisen minimal höhere Serumfluoridspiegel gegenüber jüngeren Personen auf. Auch in vorliegender Arbeit findet sich kein Zusammenhang zwischen Alter und Serumfluoridspiegel (siehe Abbildung 14).

Als Vergleichswerte für die Fluoridkonzentration im Knochen nierengesunder Probanden werden die Ergebnisse von SCHELLMANN und ZOBBER, 1975 verwendet. Diese Autoren fanden bei 100 Verstorbenen - dabei war in keinem Fall eine Nierenkrankheit die Todesursache - Werte von 69 bis $1040 \text{ } \mu\text{g F}^-/\text{g Asche}$. Der Median beträgt $375 \text{ } \mu\text{g F}^-/\text{g Asche}$, der 66%-Bereich 188 bis $602 \text{ } \mu\text{g F}^-/\text{g Asche}$.

Auch hier ergeben sich bei der von uns untersuchten Gruppe niereninsuffizienter Patienten mit 891 $\mu\text{g/g}$ Asche im Mittel mehr als doppelt so hohe Knochenfluoridspiegel wie bei gesunden Personen. Die Altersverteilung der Probanden bei SCHELLMANN und ZOBEL, 1975 (Median 43 Jahre, 66%-Bereich 18 bis 71 Jahre) ist vergleichbar mit derjenigen des hier vorliegenden Untersuchungskollektives (Median 46 Jahre, 66%-Bereich 33 bis 62 Jahre). Bei SCHELLMANN und ZOBEL, 1975 zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen Alter und Knochenfluoridspiegel mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,6 (+)$. Ein derartiger Zusammenhang war in dieser Arbeit nicht herzustellen. Wie Abbildung 15 klar ausweist, kommt es im Altersgang nicht zu einem Anstieg der Fluoridspiegel im Knochen. Vielmehr verteilen sich diese Werte regellos. Eine wahrscheinliche Ursache hierfür ist die Niereninsuffizienz, durch die z.B. auch schon bei jüngeren Patienten auf Dauer eine vermehrte Fluoridablagerung im Knochen vorliegen kann. Eine Prüfung durch Korrelation von Serumkreatininspiegel (als Gradmesser für Niereninsuffizienz) mit Fluoridgehalt des Knochens bestätigt diese Hypothese. Hohe Serumkreatininspiegel gehen mit hohen Knochenfluoridwerten einher. Salopp ausgedrückt bedeutet das: Niereninsuffizienz schlägt Altersgang.

Ein entsprechender korrelativer Zusammenhang zwischen Serumkreatininspiegel und dem Fluoridgehalt des Serums liegt nicht vor (siehe Abbildung 16). Offensichtlich kommt dieser Effekt erst durch Langzeiteinflüsse (wie bei der Fluoridablagerung im Knochen) zum Tragen.

Neben der Altersproblematik können beim Vergleich von Fluoridwerten im biologischen Material zwischen verschiedenen Kollektiven unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten ein "Störfaktor" sein. Sowohl Serum- als auch Knochenfluoridgehalt können einmal durch spezielle Speisen und Getränke (wie z.B. Fisch und

Tee, sowie stark fluoridhaltige Mineralwässer) und zum anderen durch den Trinkwasserfluoridspiegel beeinflusst werden. Diese "Störfaktoren" spielen jedoch wahrscheinlich bei unserem Vergleich keine wesentliche Rolle, da alle Probanden aus dem vergleichbaren Einzugsbereich (Nordbayern) mit Trinkwasserfluoridkonzentrationen von ca. 0,2 mg/l stammen.

5.2 Vergleich der Ergebnisse bei Patienten mit und ohne Dialyse

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse für Patienten mit und ohne Dialyse getrennt aufgelistet.

Aus pathophysiologischen Erwägungen sollten dialysierte Patienten aktuell niedrigere Serumfluoridspiegel aufweisen als nicht dialysierte Patienten, da bei letzteren die Clearance ohne Behandlung stark eingeschränkt ist. Diese Überlegung gilt jedoch nur, wenn in der Dialyseflüssigkeit Fluorid nicht etwa angereichert ist, was zu einem Konzentrationsgradienten in Richtung Serum führen würde. Eine entsprechende Kontrolle (siehe 4.4) ergab in der Dialyseflüssigkeit Fluoridkonzentrationen unter der Nachweisgrenze, so daß eine entsprechende Fluoridanreicherung im Serum durch Dialyse auszuschließen ist. Die Dialysmembran ist für Fluorid frei passierbar.

Auf Medianbasis ist im Kollektiv dialysierter Patienten tatsächlich ein leichtgradig geringerer Serumfluoridspiegel nachweisbar, wobei sich allerdings die 66- und 95%-Bereiche nicht wesentlich unterscheiden. Dies zeigt, daß bezüglich der Serumfluoridkonzentration - als Stoffwechselgröße schneller Kinetik - keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den von uns untersuchten Patientenkollektiven bestehen.

Gegenüber gesunden Personen weist das Gesamtkollektiv der Untersuchten im Mittel ca. 900 µg/g Asche mehr als verdoppelte Knochenfluoridwerte auf.

Wie beim Serumfluorid konnte kein Einfluß der Dialyse auf Knochenfluoridkonzentrationen im Sinne einer Abnahme festgestellt werden. Im Gegenteil, die im Mittel jüngeren Dialysepatienten zeigten höhere Knochenfluoridwerte als die im Mittel älteren nicht dialysierten Patienten. Dies zeigt, daß offensichtlich der Grad der Niereninsuffizienz wesentlich für die Höhe der Konzentration an Fluorid ist. Entsprechendes drückt sich in der korrelativen Analyse in Abbildung 17 aus.

Eine Erklärung für diese Verhältnisse wäre zum einen die zum Zeitpunkt der Untersuchung im Mittel geringe Dialysedauer von 5 Monaten, zum anderen die Tatsache, daß die dialysierten Patienten - erwartungsgemäß - wesentlich schlechtere Serumkreatininspiegel aufweisen, wodurch der Effekt einer Fluoridabsenkung durch Dialyse bei diesen "kränkeren" Patienten wieder aufgehoben wird.

Auf Kollektivbasis sind Auswertungen von Fluoridkonzentrationen im biologischen Material unter Berücksichtigung der Dialyse also ohne Aussagekraft, da immer die "kränkeren" Patienten mit höherem Insuffizienzgrad der Dialyse unterzogen werden. Im Einzelfall könnte durch Bestimmung des Serumfluoridspiegels vor und nach Dialyse gegebenenfalls ein Dialyseeffekt festgestellt werden. Derartige Proben standen jedoch nicht zur Verfügung.

6. ZUSAMMENFASSUNG UND BEANTWORTUNG DER ZIELFRAGEN

Untersucht wurde der Fluoridgehalt in Serumproben und Beckenkammbiopsaten von 161 niereninsuffizienten Patienten zwischen 17 und 73 Jahren.

Diese Patienten weisen mit im Mittel 33 ng F⁻/ml doppelt so hohe Serumfluoridspiegel auf wie Gesunde aus gleichem Einzugsgebiet mit 16 ng F⁻/ml.

In vorliegender Untersuchung fand sich bei dialysierten gegenüber nicht dialysierten Patienten im Mittel kein niedrigerer Serumfluoridspiegel, da die dialysierten Personen einen höheren Grad der Niereninsuffizienz - erkennbar am Serumkreatinin - aufweisen als die nicht dialysierten Patienten.

Gegenüber gesunden Personen mit im Mittel 375 µg F⁻/g Asche weisen die niereninsuffizienten Patienten mit im Mittel ca. 900 µg F⁻/g Asche mehr als doppelt so hohe Knochenfluoridspiegel auf. Ein positiver Dialyseeinfluß war nicht feststellbar. Die jüngeren Dialysepatienten zeigen höhere Fluoridkonzentrationen als die älteren nicht dialysierten Patienten. Dies bedeutet, daß der Grad der Niereninsuffizienz und nicht die Dialyse für die Fluoridkonzentration im Knochen verantwortlich ist. Dabei wird sogar der physiologische Altersgang des Knochenfluoridspiegels durch die Niereninsuffizienz aufgehoben.

7. TABELLEN

Probanden- Kennzahl	Alter in Jahren	Serumkrea- tinin in mg/dl	Fluorid im Serum in mg/ml	Fluorid im Knochen in µg/g Asche	Dialysedauer in Monaten
172	14	10.0	14.9	105.	3
173	17	10.0	19.0	234.	4
169	17	.7	48.6	176.	0
281	18	10.0	21.8	-----	4
149	19	10.0	33.2	1160.	45
119	21	2.8	76.8	462.	0
218	24	5.2	29.4	875.	0
274	24	10.0	52.4	800.	2
258	25	12.9	40.4	1385.	0
235	25	8.4	50.0	1370.	--
260	25	13.2	20.2	-----	50
171	25	-----	91.7	-----	75
124	25	4.5	40.8	545.	0
108	25	1.1	-----	513.	0
252	28	11.0	31.0	893.	30
150	28	10.0	19.3	-----	2
279	30	10.0	28.8	1750.	75
224	31	6.2	20.5	687.	0
248	31	10.2	25.0	1010.	0
233	31	8.3	48.2	1030.	13
102	31	.7	30.0	306.	0
155	32	11.9	57.6	900.	40
232	32	8.3	53.0	593.	0
181	32	7.5	51.6	482.	6
163	32	16.2	55.7	1026.	40
162	32	15.0	51.3	-----	40
285	33	14.4	78.9	5125.	1
234	33	8.0	46.0	1927.	0
135	33	7.2	79.2	2430.	0
237	34	9.0	41.0	648.	2
286	34	-----	49.9	1450.	25
276	34	10.0	21.8	1045.	5
148	34	10.0	37.1	-----	5
168	34	17.6	20.6	2220.	2
203	35	1.1	26.7	540.	0
134	35	6.6	23.6	980.	0
105	35	.9	25.1	494.	0
271	36	17.0	36.0	1560.	85
213	36	3.0	24.1	909.	0
109	36	1.2	15.5	403.	0
272	37	18.0	29.9	260.	1
259	37	13.0	23.0	320.	0
268	37	15.6	20.7	-----	12
262	37	13.8	13.4	408.	1
250	37	11.0	23.1	194.	0
146	37	9.6	44.4	1000.	0
103	38	.8	43.4	-----	0
247	38	10.1	55.6	850.	0
246	38	10.1	33.2	682.	1
118	38	2.7	-----	402.	0
239	39	9.3	67.4	292.	4
223	39	5.9	60.3	3473.	0
251	39	11.0	21.9	2380.	0
175	39	-----	31.0	1090.	1
183	40	14.0	14.5	-----	1

Tabelle 1: Meßergebnisse

Probanden - Kennzahl	Alter in Jahren	Serumkrea- tinin in mg/dl	Fluorid im Serum in ng/ml	Fluorid im Knochen in µg/g Asche	Dialysedauer in Monaten
202	40	1.0	23.5	275.	0
174	40	10.0	63.1	885.	1
177	41	6.0	17.7	-----	0
208	41	2.0	46.7	341.	0
110	41	1.2	15.5	479.	0
120	41	3.1	28.4	842.	0
265	42	14.2	31.1	588.	0
151	42	10.4	-----	1700.	35
256	42	12.6	35.0	660.	0
158	43	13.1	32.7	437.	0
216	43	5.0	32.1	953.	0
207	43	1.5	23.6	650.	0
142	44	6.8	42.9	-----	0
210	44	1.9	14.1	622.	0
212	44	2.6	30.1	999.	0
229	44	7.8	49.5	783.	0
204	44	1.2	15.4	250.	0
221	45	5.6	25.3	1754.	0
159	45	12.3	45.3	1300.	0
270	46	16.2	42.0	-----	0
269	46	15.6	25.3	-----	1
288	46	17.0	46.8	1420.	1
282	46	11.0	32.9	1178.	3
176	46	10.0	-----	1420.	1
257	47	12.9	21.0	478.	15
238	47	9.3	40.5	896.	0
225	47	7.0	68.0	1375.	0
115	48	2.0	27.5	391.	0
230	48	8.1	37.1	1860.	0
255	48	12.3	82.5	2095.	24
132	48	6.3	64.8	1000.	0
144	49	8.4	28.2	1000.	55
236	49	8.5	45.2	3040.	0
180	50	8.8	28.8	820.	23
245	50	10.0	-----	1230.	0
157	50	12.9	37.3	-----	60
117	51	2.6	45.0	1125.	0
129	52	5.3	33.5	-----	0
160	52	14.3	46.1	-----	75
127	52	4.8	65.0	1523.	0
283	52	11.0	23.7	608.	4
220	52	5.4	37.9	913.	0
219	52	5.3	28.6	437.	0
116	52	2.1	25.4	460.	0
139	53	7.5	38.0	1150.	0
125	54	4.5	91.8	1050.	0
206	54	1.4	28.4	823.	0
243	54	9.7	53.8	920.	0
156	54	13.0	38.4	1030.	0
284	54	-----	-----	2040.	25
266	54	14.4	41.6	1210.	0

Fortsetzung Tabelle 1: Meßergebnisse

Probanden - Kennzahl	Alter in Jahren	Serumkrea- tinin in mg/dl	Fluorid im Serum in ng/ml	Fluorid im Knochen in µg/g Asche	Dialysedauer in Monaten
140	54	7.6	37.5	-----	0
121	55	3.4	23.4	942.	0
211	55	1.9	47.6	826.	0
267	55	14.7	38.2	1840.	60
143	55	7.9	40.1	511.	0
137	55	7.2	43.4	1320.	0
249	56	10.4	26.7	427.	1
131	56	5.7	29.4	1300.	0
201	56	.7	28.5	707.	0
153	56	10.6	36.9	-----	36
123	56	4.0	----	1280.	0
275	57	12.0	16.1	418.	1
254	57	12.3	36.3	1080.	0
141	57	7.8	42.5	693.	0
106	57	.9	26.1	572.	0
165	57	16.5	26.9	1060.	1
231	58	8.1	37.8	-----	0
217	58	5.2	40.9	640.	0
264	59	13.2	28.7	980.	1
179	59	----	19.3	764.	0
147	61	9.6	42.1	1522.	0
214	62	3.8	47.7	700.	0
111	62	1.3	10.0	407.	0
112	62	1.3	23.0	540.	0
113	62	1.4	45.4	732.	0
170	63	----	21.4	1190.	0
126	63	4.7	65.8	2272.	0
152	64	10.4	51.3	2670.	0
136	64	7.2	22.2	378.	0
241	65	9.3	40.0	1304.	0
280	65	9.7	19.9	875.	7
228	65	7.6	29.0	1040.	0
164	66	13.6	29.3	1135.	2
138	66	7.0	30.0	1120.	0
166	67	9.0	12.8	830.	1
130	67	5.6	46.3	857.	0
287	67	----	41.8	1350.	0
128	67	4.9	26.4	950.	0
215	67	4.2	49.5	645.	0
222	67	5.7	35.6	590.	0
122	67	4.0	33.1	2560.	0
178	68	11.0	20.4	651.	25
244	69	9.9	26.6	971.	0
242	69	9.5	99.8	1890.	0
107	69	1.0	16.3	387.	0
205	69	1.4	39.1	1130.	0
114	72	1.8	20.2	678.	0
133	73	6.6	57.9	570.	0
226	--	6.7	----	871.	0
261	--	13.2	32.5	1020.	1
278	--	----	28.0	-----	20

Fortsetzung Tabelle 1: Meßergebnisse

	Median	Zentraler		kleinster Wert	größter Wert
		66%-Bereich	95%-Bereich		
Alter in Jahren	46	33 - 62	18 - 69	14	73
Kreatinin im Serum mg/dl	8,4	2,6 - 12,9	0,8 - 17,0	0,7	18,6
Fluorid im Serum ng/ml	33,2	21,8 - 51,3	14,1 - 82,5	10,0	99,8
Fluorid im Knochen ug/g	891	462 - 1419	231 - 2667	105	5125

Tabelle 2: Medianwerte, Vertrauensbereiche, kleinste und größte Werte für Kreatinin im Serum, Fluorid im Serum und Fluorid im Knochen bei Patienten mit Niereninsuffizienz

	Dialysierte Patienten					Nicht dialysierte Patienten				
	Median	Zentraler		kleinster Wert	größer Wert	Median	Zentraler		kleinster Wert	größer Wert
		66%-Bereich	95%-Bereich				66%-Bereich	95%-Bereich		
Alter in Jahren	39	28-55	17-67	14	68	49	36-63	24-69	17	73
Kreatinin im Serum mg/dl	11,0	9,7-15,6	8,3-18,0	7,5	18,6	5,7	1,4-9,9	0,7-14,2	0,7	16,2
Fluorid im Serum ng/ml	31,0	20,4-51,6	13,4-82,5	12,8	91,7	37,1	23,4-49,5	15,4-79,2	10,0	99,8
Fluorid im Knochen ug/g	999	477-1560	234-2220	105	5125	855	459-1320	249-2670	176	3473

Tabelle 3: Medianwerte, Vertrauensbereiche, kleinste und größte Werte für Alter, Kreatinin im Serum, Fluorid im Serum und Fluorid im Knochen, getrennt nach dialysierten und nicht dialysierten Patienten

8. ABBILDUNGEN

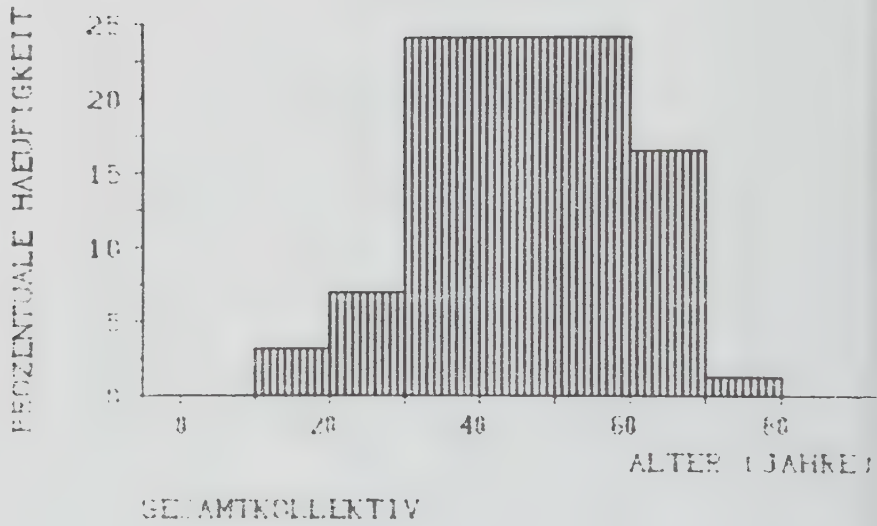


Abb. 1: Häufigkeitsverteilung bezüglich Alter beim Gesamtkollektiv (n = 161)

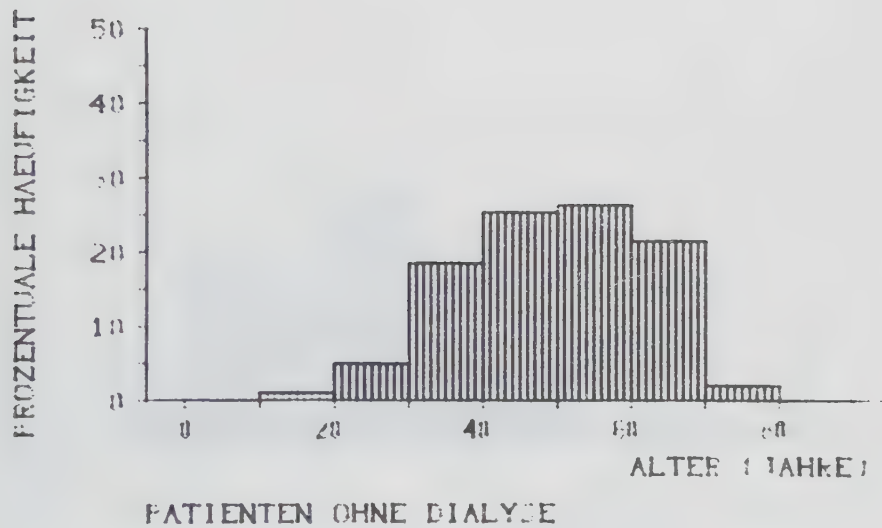


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung bezüglich Alter bei Patienten ohne Dialyse

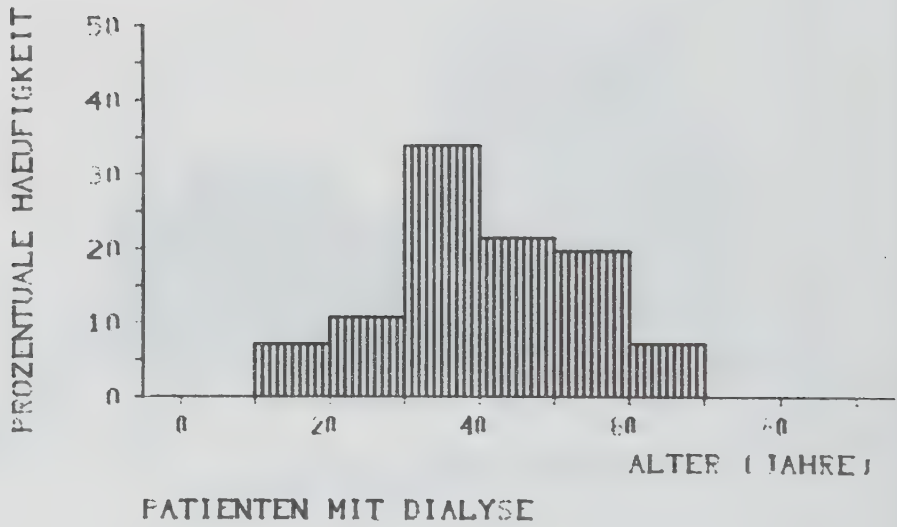


Abb. 3: Häufigkeitsverteilung bezüglich Alter bei Patienten mit Dialyse

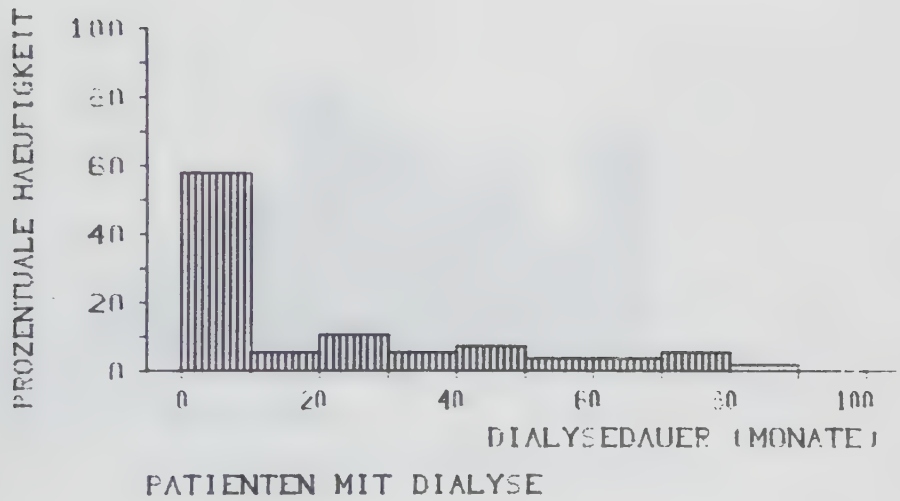


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung bezüglich Dialysedauer (in Monaten)

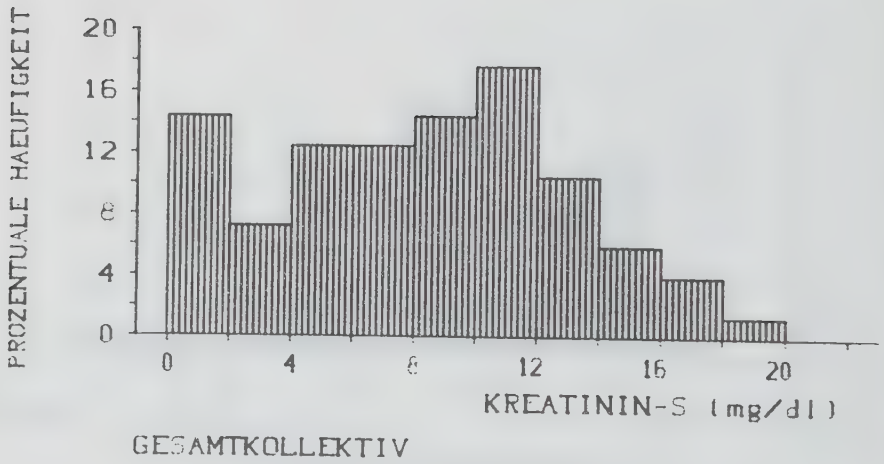


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung des Serumkreatinins (mg/dl) beim Gesamtkollektiv niereninsuffizienter Patienten

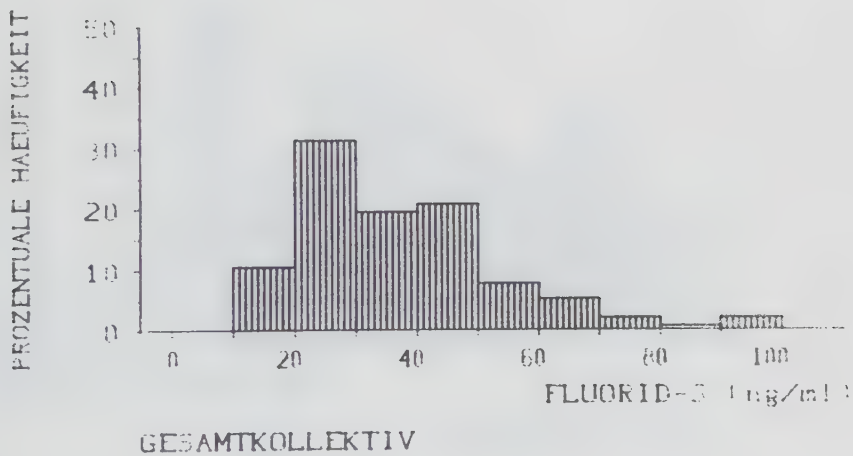


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Serum (ng/ml) beim Gesamtkollektiv niereninsuffizienter Patienten

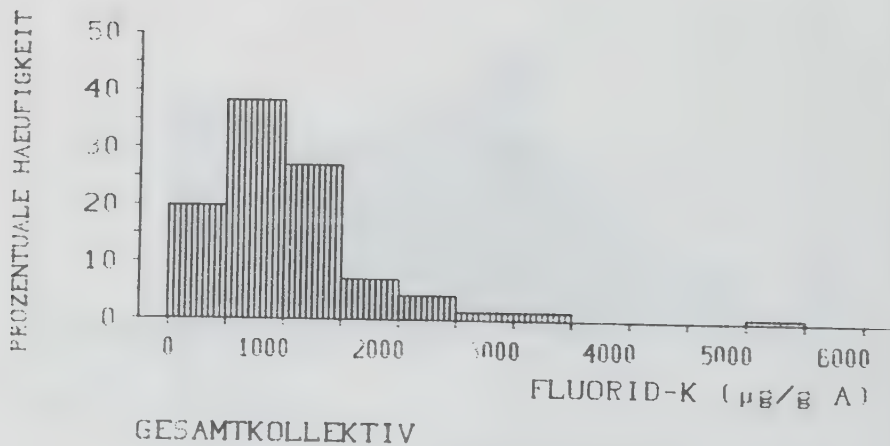


Abb. 7: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Knochen (µg/g Asche) beim Gesamtkollektiv niereninsuffizienter Patienten

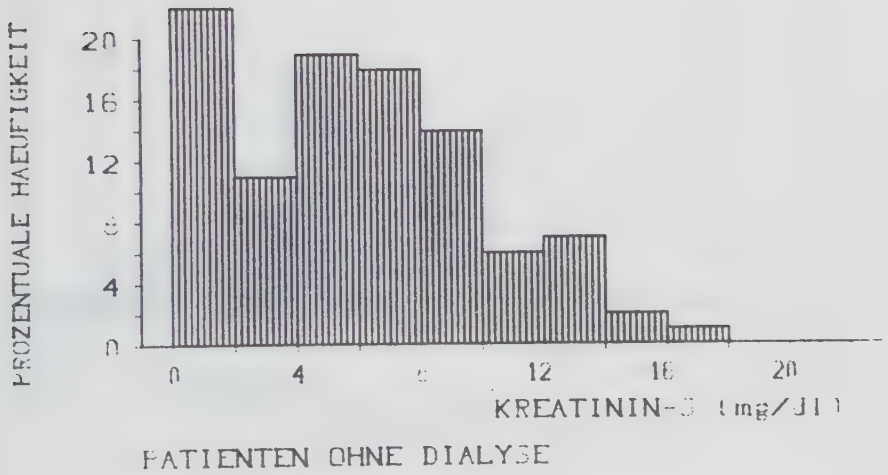


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung des Serumkreatinins (mg/dl) bei niereninsuffizienten Patienten ohne Dialyse

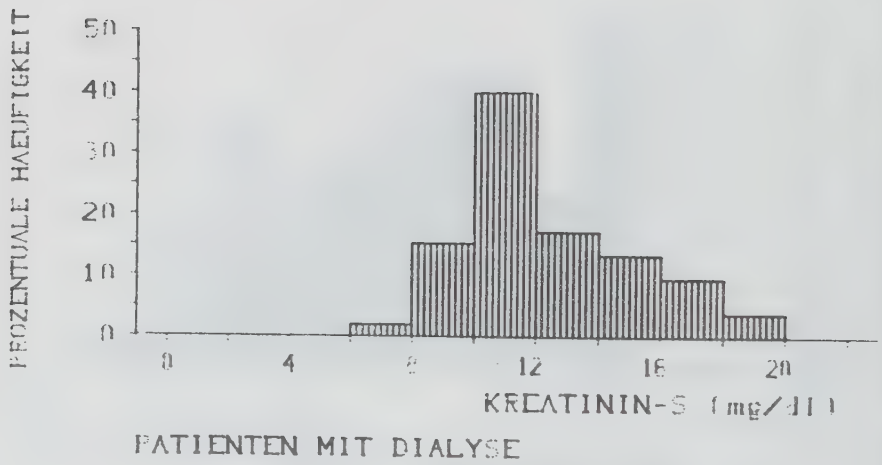


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung des Serumkreatinins (mg/dl) bei niereninsuffizienten Patienten mit Dialyse

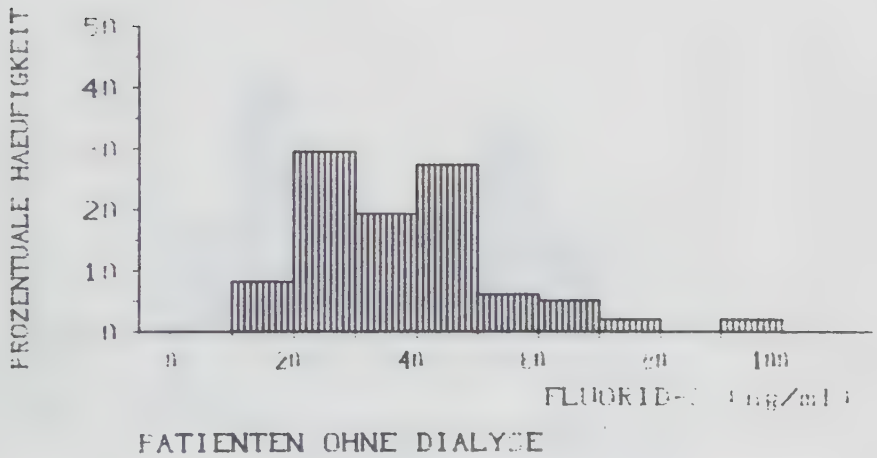


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Serum (ng/ml) bei niereninsuffizienten Patienten ohne Dialyse

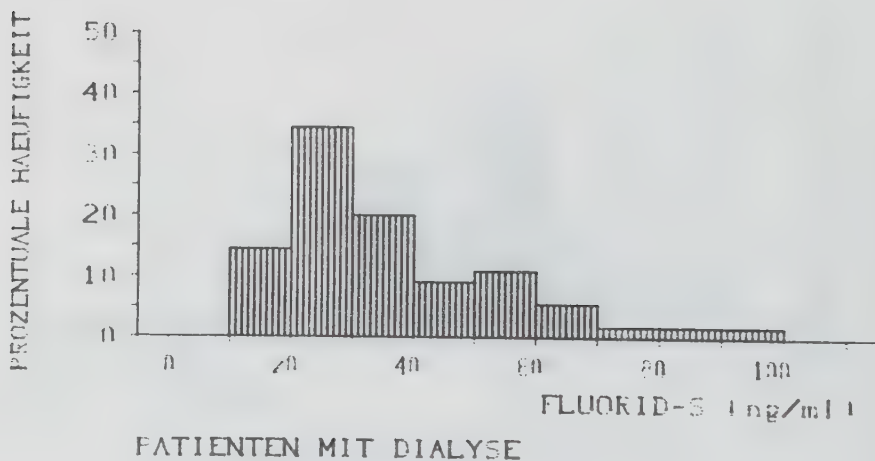


Abb. 11: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Serum (ng/ml) bei niereninsuffizienten Patienten mit Dialyse

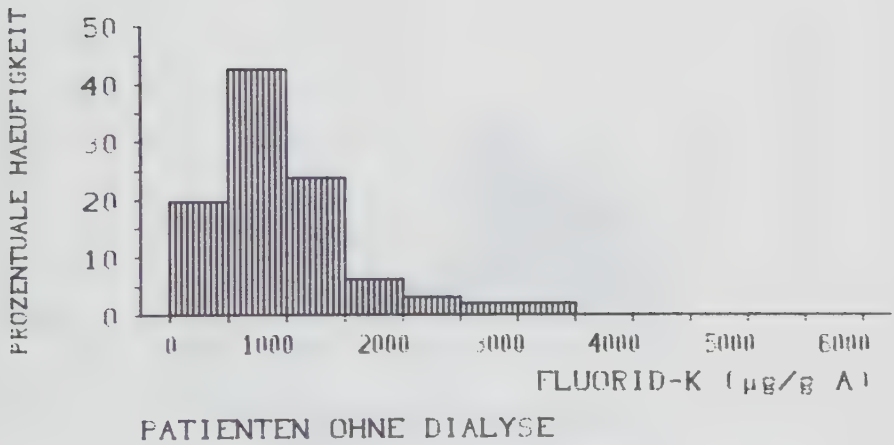


Abb. 12: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Knochen ($\mu\text{g/g}$ Asche) bei niereninsuffizienten Patienten ohne Dialyse

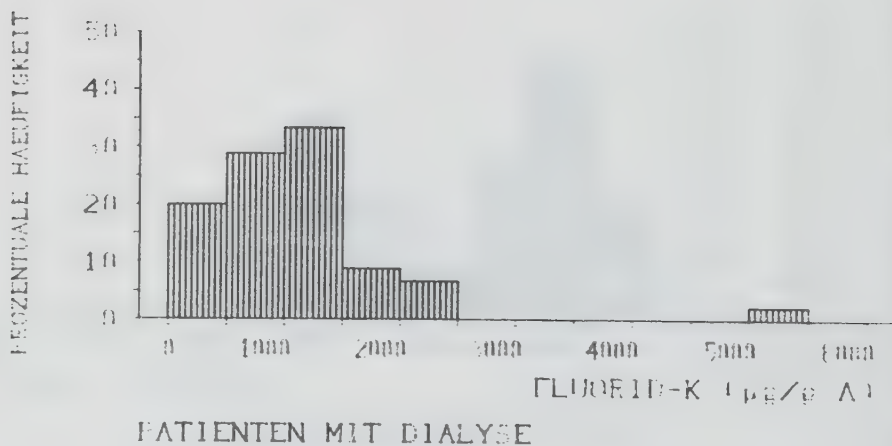


Abb. 13: Häufigkeitsverteilung der Fluoridkonzentration im Knochen ($\mu\text{g/g}$ Asche) bei niereninsuffizienten Patienten mit Dialyse

GESAMTKOLLEKTIV

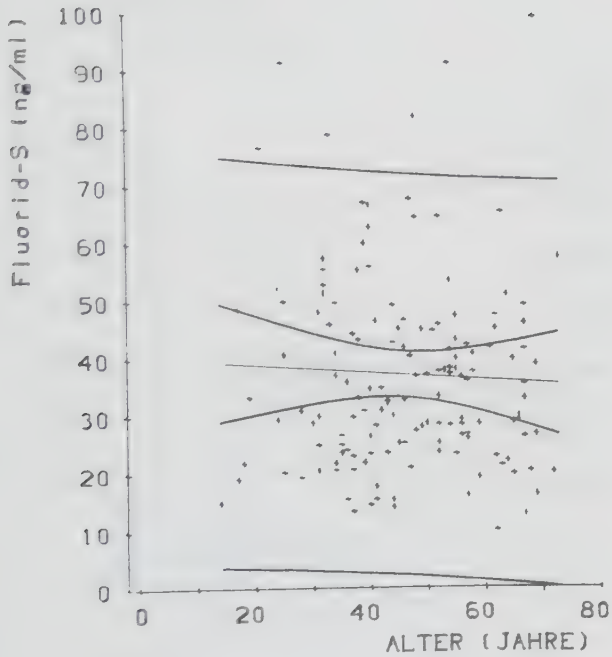


Abb. 14: Korrelation Alter der niereninsuffizienten Patienten im Gesamtkollektiv versus Serumfluorid (ng/ml)

GESAMTKOLLEKTIV

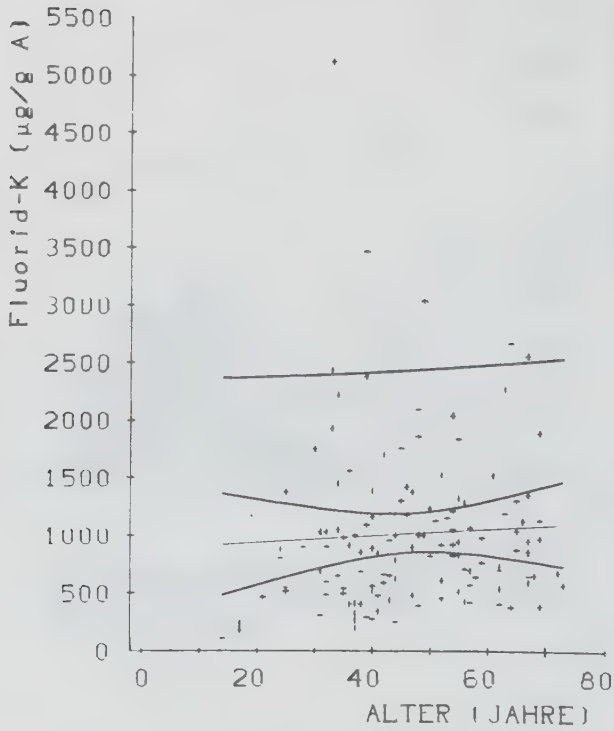


Abb. 15: Korrelation Alter der niereninsuffizienten Patienten im Gesamtkollektiv versus Knochenfluorid ($\mu\text{g/g Asche}$)

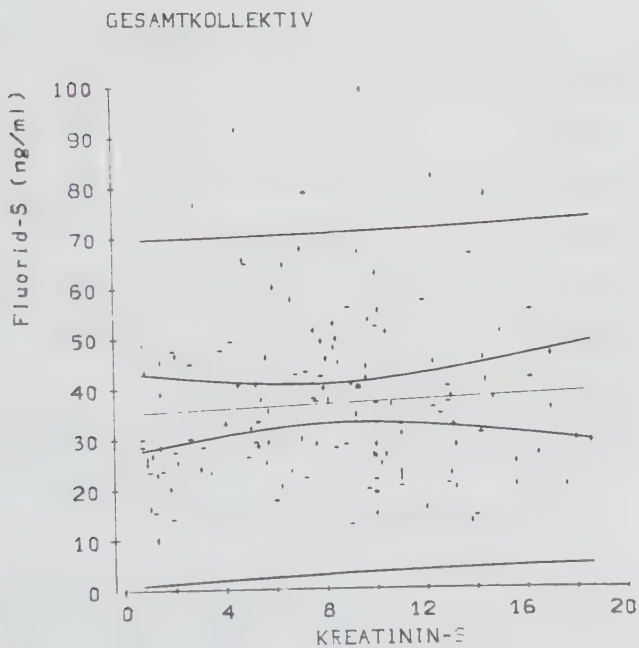


Abb. 16: Korrelation Serumkreatinin (mg/dl) der niereninsuffizienten Patienten im Gesamtkollektiv versus Serumfluorid (ng/ml)

GESAMTKOLLEKTIV

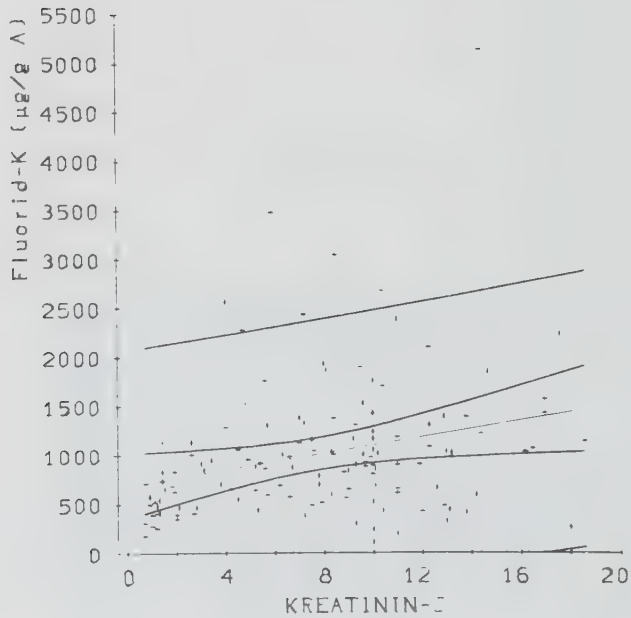


Abb. 17: Korrelation Serumkreatinin (mg/dl) der niereninsuffizienten Patienten im Gesamtkollektiv versus Knochenfluorid (µg/ g Asche)

9 . LITERATURVERZEICHNIS

1. ABUKURAH, A.R.; MOSER, A.M.; BAIRD, C.L.; RANDALL, R.E.;
SETTER, J.G.; BLANKE, R.V.: Acute sodium fluoride poisoning
J. Amer. med. Ass. 222, 816 (1972)
2. ADLER, P. et al. (Hrsg.): Fluorides and Human Health
WHO, Geneva, 1970
3. BAUMBACH, H.: Zum quantitativen Nachweis der Fluoridau-
scheidung im Harn bei Kindern und alten Menschen
Diss. Med. Fak. Univ. Erlangen-Nürnberg, 1981
4. EKSTRAND, J.; SPAK, C.J.; HERNEBO, M.: Renal clearance
in a steady state condition in man: Influence of flow
and pH changes by diet
Acta pharmacol. ex toxicol., 50, 321-325 (1982)
5. FUCHS, C.; DORN, D.; FUCHS, C.A.; HENNING, H.V.;
McINTOSH, C.; SCHELER, F.: Fluoride determinations in
plasma by ion selective electrodes: A simplified method
for the chlinical laboratory
Clin. Chim. Acta 60, 157-167 (1975)
6. HOSKING, D.J.; CHAMBERLAIN, M.J.: Studies in man with ¹⁸F
Clin. Sci. 42, 153-161 (1972)
7. HUDSAN, H.; VOGL, R.; OREOPOULOS, D.; GRYFE, C.;
RAPOPORT, A.: Serum ionic fluoride: Normal range and
relationship to age and sex
Clin. Chem. 22, 11, 1884-1888 (1976)

8. IRLWECK, K.; CZITOBER, H.; MACHATA, G.: Untersuchungen über den Fluorgehalt in Harn- und Knochengewebsproben beruflich fluorexponierter Arbeiter und nicht exponierter Vergleichspersonen
Acta med. Austriaca 6, 3, 99-103 (1979)
9. KUHLENCORDT, F.; RINGE, J.-D.: Knochenmineralgehalt bei chronischer Hämodialyse
Klin. Wschr. 56, 75-79 (1978)
10. LENEARTS, H.: Anorganische Fluorverbindungen in Umwelt und Arbeitsmedizin
Diss. Med. Fak. TH Aachen, 1979
11. MÜNZENBERG, J.; KARZEL, K.: Die Natriumfluoridtherapie der Osteoporose
Verlag für Medizin, Heidelberg 1983
12. OELSCHLÄGER, W.; SCHENKEL, H.; STILLER, W.; FEYLER, L.; MOSER, E.; JOSEFIK, B.: Das Nahrungsfluor in toxikologischer Hinsicht
Teil II: Die Fluorgehalte von Nahrungsmitteln pflanzlicher Herkunft und deren Beeinflussung durch erhöhte Fluoraufnahmen
Staub-Reinhalt. Luft 43, 3, 118-125 (1983)
13. PARSONS, K.; CHOUDHURY, A.A.; WASS, J.A.H.; VERNON, A.: Renal excretion of fluoride in renal failure and after renal transplantation
Brit. Med. J. 18, 128-130 (1975)
14. SCHELLMANN, B.; ZOBEL, A.: Normal values of fluoride from a defined region of the human iliac crest
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth 35, 233-244 (1975)

15. SCHIFFL, H.; BINSWANGER, U.: Renal handling of fluoride in healthy man
Renal Physiol. 5, 192-196 (1982)
16. SIEGENTHALER, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie
Thieme, Stuttgart, 1982
17. ZOBEL, A.; CARLS, H.; SCHALLER, K.H.: Fluorid, Bestimmung im Serum
in: HENSCHLER, D. (Hrsg.): Analysen in biologischem Material
Verlag Chemie, Weinheim, 1978
18. ZOBEL, A.; GELDMACHER von MALLINCKRODT, M.; SCHALLER, K.H.: Renal fluoride excretion as a useful parameter for monitoring hydrofluoric acid-exposed persons
Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 40, 13-24 (1977)
19. ZOBEL, A.; SCHALLER, K.H.: Fluorid, Bestimmung im Knochen
in: HENSCHLER, D. (Hrsg.): Analysen in biologischem Material
Verlag Chemie, Weinheim, 1975
20. ZOBEL, A.; SCHALLER, K.H.: Fluorid, Bestimmung im Harn
in: HENSCHLER, D. (Hrsg.): Analysen in biologischem Material
Verlag Chemie, Weinheim, 1976

Bei Herrn Professor Dr. H. Valentin möchte ich mich für die Möglichkeit zur Arbeit in seinem Institut bedanken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Dr. Zober bin ich für Themstellung und hilfreiche Unterstützung sehr dankbar.

Herrn Dipl.-Phys. D. Weltle sei für die freundliche Hilfestellung bei der Datenverarbeitung und statistischen Auswertung gedankt.

Lebenslauf

30.05.1947	geboren in Nürnberg als erstes Kind des Bankangestellten Hans Müller und seiner Ehefrau Hilde, geb. Hertlen
1953 - 1957	Volksschule in Nürnberg
1957 - 1966	Dürer-Gymnasium in Nürnberg bis zum Abitur
1966 - 1968	Wehrdienst
1968 - 1979	Studium zunächst der Chemie bis zum Vor-diplom, dann der Medizin an der Universität Erlangen-Nürnberg
14.11.1979	Approbation
1980 - 1984	Assistenzarzt an der BfA-Klinik in Bad Sooden-Allendorf, im Kreiskrankenhaus Lauf sowie jetzt im Kreiskrankenhaus Sulzbach-Rosenberg, jeweils an der Inneren Abteilung

